

тельную активность сердца и, в меньшей степени, эффектами агониста на тонус коронарных сосудов.

Литература

1. Sears C.E., Choate J.K., Paterson D.J. Inhibition of nitric oxide synthase slows heart rate recovery from cholinergic activation // J.Appl. Physiol.- 1998.- V.84.-P.1596-1603.
2. Kojda G., Kottenbarg K., Nix P. et al. Low increase in cGMP induced by organic nitrates and nitrovasodilators improves contractile response of rat ventricular myocytes // Circ. Res.- 1996.- V.78.- P.91-101.
3. Shirayama T., Pappano A.J. Biphasic effects of intrapipette cyclic guanosine monophosphate on L-type calcium current and contraction of guinea pig ventricular myocytes // J. Pharm. Exp. Ther.- V.279.- P.1274-1281.
4. Pearson J.D. Purine nucleotides as regulators of vessels tone // Biochem.Soc.Trans.- 1988.- V.16, N4.- P.480-482.

ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ТОНУСА КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ ПРИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ

Беляева Л.Е., Шебеко В.И., Солодков А.П., Долженкова Е.В.

Государственный медицинский университет, г. Витебск

Выживаемость организма в условиях острой кровопотери существенным образом зависит от сохранения коронарного кровотока на уровне, обеспечивающем поддержание сократительной активности миокарда. Ранее нами было показано, что после 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии снижается базальный тонус коронарных сосудов и нарушается их способность к ауторегуляции. Увеличение базальной и стимулированной продукции оксида азота в сосудах сердца, несомненно, является одной из главных причин этих нарушений [1,3]. Установлено также, что при острой массивной кровопотере увеличивается продукция активных форм кислорода в миокарде [6]. Это создает условия для образования больших количеств пероксинитрита ONOO^- , который в высоких концентрациях способен нарушать механизмы регуляции сосудистого тонуса и подавлять сократительную активность миокарда. Применение неселективных ингибиторов NO-синтазы для коррекции нарушений сосудистого тонуса при геморрагическом шоке оказалось малоэффективным. Поэтому поиск новых подходов к терапевти-

ческой коррекции нарушений сосудистого тонуса при острой кровопотере сохраняет большую актуальность в настоящее время. Особенности действия N-ацетилцистеина (N-АЦ) позволяют предполагать, что он может эффективно препятствовать нарушению тонуса сосудов при геморрагическом шоке. Являясь низкомолекулярным тиол-содержащим антиоксидантом, он может оказывать одновременное влияние на функцию NO-синтазы, действие NO, скорость образования пероксинитрита и механизмы редокс-регуляции клеточных функций [4,5]. Цель работы - оценка эффективности коррекции нарушений тонуса сосудов сердца и сократительной активности миокарда N-ацетилцистеином при массивной острой кровопотере.

Материалы и методы исследования

Опыты выполнены на 82 крысах-самках линии Вистар, распределенных по группам: (1) – “контроль” (n=39), (2) – “кровопотеря” (n=43). Кровопотерю у наркотизированных нембуталом животных (60 мг/кг) вызывали кровопусканиями из сонной артерии (среднее артериальное давление поддерживали на уровне 40-50 мм рт. ст. в течение 2 часов). В каждой группе одной половине животных вводили N-АЦ (40 мг/кг, в/брюшинно): в контроле – за 1 час до извлечения сердца, в группе “кровопотеря” – через 1 час после начала кровопускания.

Сердце крыс, изолированное по методу Лангендорфа, перфузировали раствором Кребса-Хензеляйта стандартного состава а) при постоянном давлении б) при постоянном расходе перфузионной жидкости. При перфузии в условиях постоянного давления перфузионное давление (ПД) повышали ступенчато с 40 до 120 мм рт. ст. (шаг – 20 мм рт. ст.). Регистрировали объемную скорость коронарного потока (ОСКП) и развиваемое внутрижелудочковое давление (РВД). Рассчитывали величины индекса ауторегуляции (ИА), а также интенсивность перфузии ткани сердца и интенсивность функционирования структур миокарда [3].

При перфузии изотонически сокращающегося изолированного сердца в условиях постоянного потока исследовали динамику индуцированного потоком снижения тонуса коронарных сосудов. После стабилизации исходного коронарного перфузионного давления (КПД_{исх}) быстро увеличивали ОСКП с 4 до 20 мл/мин. Резкое повышение ОСКП приводило к увеличению напряжения сдвига, действующего на эндотелиоциты коронарных сосудов. В этих условиях КПД первоначально возрастало и достигало максимального значения (КПД_{макс}), а спустя 45-90 секунд оно снижалось (КПД₄₅₋₉₀). О величине “потокиндуцированного” снижения тонуса коронарных сосудов судили по показателю расслабления коронарных сосудов (ПРКС). Он характеризовал выраженность снижения КПД на 45-90-й секунде после достижения максимального значения КПД на 1 мм рт. ст. первоначального прироста КПД.

В плазме крови определяли содержание стабильных продуктов деградации оксида азота - нитратов/нитритов [2], а в сыворотке крови - содержание цГМФ радиоиммунным методом (набор РИО -цГМФ - I^{125} -М, НИИБОХ, Минск, Беларусь). Цифровой материал обработали статистически с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования

ОСКП после кровопотери увеличивалась на 35,2 – 19,4% при ПД 40-120 мм рт. ст., по сравнению с таковой в контроле. ИА снижался на 33,3 и 25,3% при ПД 40 и 120 мм рт. ст. Величины РВД после кровопотери уменьшались на 25,8 – 26,8% при всех изучаемых уровнях ПД. Несмотря на то, что интенсивность перфузии ткани сердца после кровопотери превышала контрольную величину в среднем в 2,4 раза, интенсивность функционирования структур миокарда снижалась на 21,6 – 30,7% при всех изучаемых уровнях ПД.

Введение N-АЦ контрольным животным не приводило к изменению значений ОСКП, зарегистрированных как в первые 10 секунд после увеличения ПД, так и определяемых через 5-7 минут после увеличения ПД. Однако при этом ИА уменьшался на 35,3 – 30,7% при ПД 80-120 мм рт. ст. Величины РВД в группе “контроль+N-АЦ” были снижены на 30,5, 18,1 и 16,5% при ПД 40, 80 и 100 мм рт. ст., соответственно. Но, поскольку N-ацетилцистеин увеличивал частоту сокращений изолированного сердца контрольных животных, интенсивность функционирования структур миокарда при этом не уменьшалась. N-АЦ также не изменял интенсивность перфузии миокарда в контроле.

N-АЦ, введенный животным на фоне кровопотери, не изменял у них среднее артериальное давление и частоту сердечных сокращений. После введения N-АЦ величины ОСКП в группе “кровопотеря” уменьшались и не отличались от контрольных при ПД 40-80 мм рт. ст., а при ПД 100-120 мм рт. ст. были увеличены всего на 19%. В то же время, N-АЦ не предотвращал снижения ИА после кровопотери. Однако, интенсивность функционирования структур миокарда после введения N-АЦ практически не отличалась от контрольной при ПД 100 и 120 мм рт. ст., несмотря на сниженные показатели РВД. Такое действие N-АЦ было связано с увеличением частоты сокращений изолированного сердца, извлеченного после кровопотери. Интенсивность перфузии ткани сердца после кровопотери существенно уменьшалась под влиянием N-АЦ и превышала контрольную только на 30,7-50,7%. Также важно, что N-АЦ увеличивал процент выживаемости крыс в условиях 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии с 77,6 до 92,2.

Исходное КПД при перфузии сердца в условиях постоянной ОСКП было практически одинаковым в контроле и опыте. Резкое увеличение коронарного потока сопровождалось существенно меньшим

приростом КПД в группе “кровопотеря” (на 33,1%, по сравнению с таковым в контроле). Значение КПД₄₅₋₉₀ было также снижено, а ПРКС после кровопотери превышал контрольный в 3,7 раза. N-АЦ не оказывал существенного влияния на величину исходного и максимального КПД, а также величину КПД, установившегося через 45-90 секунд после его максимального прироста в контроле. В то же время, введение N-АЦ на фоне кровопотери приводило к существенному возрастанию КПД_{макс}, величина которого при этом не отличалась от таковой в контроле. ПРКС в группе “кровопотеря” под влиянием N-АЦ уменьшался с $0,73 \pm 0,10$ до $0,38 \pm 0,06$ ($p < 0,05$).

Острая кровопотеря сопровождалась двукратным увеличением концентрации нитратов/нитритов в плазме крови, хотя содержание цГМФ в сыворотке крови не изменялось. Введение N-АЦ контрольным крысам не приводило к изменению содержания нитратов/нитритов, однако достоверно (в 1,65 раза) увеличивало сывороточную концентрацию цГМФ. N-АЦ практически полностью предупреждал прирост концентрации нитратов/нитритов после кровопотери, но не оказал существенного влияния на содержание цГМФ в сыворотке крови.

Обсуждение

Увеличение ОСКП, наряду со снижением интенсивности функционирования структур миокарда после острой кровопотери, свидетельствует об уменьшении эффективности перфузии миокарда в этих условиях. Повышение ОСКП, а также уменьшение ИА являются доказательством снижения базального тонуса сосудов сердца при острой кровопотере. Одной из главных причин снижения тонуса коронарных сосудов при этом является повышение базальной и стимулированной продукции NO в коронарных сосудах. Такой вывод сделан на основании следующих фактов: (1) ингибитор NO-синтазы существенно уменьшал прирост коронарного потока после кровопотери [1,3]; (2) в плазме крови после кровопотери увеличивалось содержание нитратов/нитритов; (3) после кровопотери увеличивалась выраженность “потокиндуцированного” эндотелийзависимого снижения тонуса коронарных сосудов.

N-ацетилцистеин не оказывал существенного влияния на исходный тонус сосудов сердца и интенсивность функционирования его структур в контроле. Введение N-АЦ через 1 час после начала кровопускания ограничивало выраженность ослабления базального тонуса коронарных сосудов и повышало эффективность перфузии миокарда. Кроме того, N-АЦ уменьшал чрезмерное снижение тонуса сосудов сердца в ответ на увеличение действия напряжения сдвига на эндотелий этих сосудов, а также восстанавливал сократительный ответ гладкомышечных клеток коронар-

ных сосудов после кровопотери при резком увеличении ОСКП. Можно предполагать, что N-АЦ, вмешиваясь в процессы редокс-регуляции внутриклеточных функций, изменял характер активности эндотелиоцитарной конституциональной NO-синтазы и / или действие оксида азота в коронарных сосудах. Такое предположение косвенно подтверждается данными о предотвращении N-ацетилцистеином увеличения содержания нитратов/нитритов в плазме крови крыс после кровопотери. Вероятно, увеличение процента выживаемости крыс в условиях острой кровопотери при действии N-ацетилцистеина в существенной мере обусловлено предупреждением нарушения тонуса коронарных. Полученные данные указывают на целесообразность дальнейшего изучения возможности использования N-ацетилцистеина в комплексной патогенетической терапии геморрагического шока.

Литература

1. Беляева Л.Е., Шебеко В.И., Солодков А.П. Сходство влияния N-ацетилцистеина и предварительно перенесенного стресса на характер нарушения тонуса коронарных сосудов после острой кровопотери // Тр. Республик. научно-практ. конфер. «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования». - Витебск.- 2000.- С. 52-59.
2. Веремей И.С., Солодков А.П. Восстановление NO_3^- в NO_2^- в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди // Сб. научн. трудов ВГМУ. – Витебск. - 1999. - С. 274-277.
3. Солодков А.П., Беляева Л.Е., Шебеко В.И. Ауторегуляция коронарных сосудов после острой кровопотери и ее сочетании с предварительно перенесенным стрессом // Физиолог. ж-л им. И.М. Сеченова.-2001.-Т. 87 № 9.- С. 1250-1259.
4. Шебеко В.И. Редокс-регуляция динамического характера фенотипа эндотелиоцитов кровеносных сосудов // Тр. Республик. научно-практ. конфер. «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования». - Витебск.- 2000.- С. 45-51.
5. Cotgreave J.A. N-acetylcysteine: pharmacological considerations and experimental and clinical applications // Adv. Pharmacol. – 1997, Vol. 38. – P. 205-227.
6. Kapoor R., Kalra J., Prasad K. Cardiac depression and cellular injury in hemorrhagic shock and reinfusion: role of free radicals // Mol. Cell. Biochem.-1997.-Vol. 176, № 1-2.-P. 291-301.